

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 798 928

(21) N° d'enregistrement national : 99 12146

(51) Int Cl⁷ : C 07 C 41/30, C 07 C 41/09, 43/166, 43/215

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 29.09.99.

(71) Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : JACQUOT ROLAND.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.03.01 Bulletin 01/13.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(74) Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(54) PROCEDE DE PREPARATION D'ETHERS MIXTES ALCYNIQUES SUBSTITUÉS.

(57) La présente invention a pour objet un procédé de pré-
paration d'éthers mixtes alcyniques substitués.

Le procédé de préparation selon l'invention, d'un éther
mixte alcynique substitué à partir d'un éther mixte alcynique
présentant un atome d'hydrogène sur la triple liaison est ca-
ractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir ce dernier
avec un agent d'alkylation, en présence d'un réactif d'anion-
isation.

FR 2 798 928 - A1

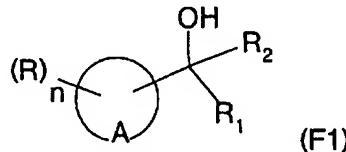


PROCEDE DE PREPARATION D'ETHERS MIXTES ALCYNIQUES
SUBSTITUES.

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'éthers mixtes alcyniques substitués.

Dans la demande de brevet PCT/FR/98/01472, on a décrit un procédé d'éthérification d'un alcool de type benzylique qui consiste à faire réagir ledit alcool avec un autre alcool, en présence d'un catalyseur, ledit procédé étant caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction d'éthérification en présence d'une quantité efficace d'une zéolithe.

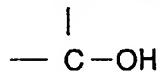
L'alcool de type benzylique mis en œuvre répond à la formule générale suivante :



dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- 20 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe fonctionnel ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone,
- n est un nombre inférieur ou égal à 5.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on désigne "par alcool de type benzylique", non seulement un carbocycle aromatique mais également un hétérocycle aromatique dont un atome d'hydrogène directement lié au noyau aromatique est remplacé par un groupe



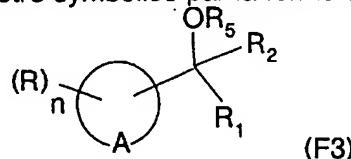
|
et par "aromatique", la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par Jerry MARCH, Advanced Organic Chemistry, 4^{ème} édition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 40 et suivantes.

L'alcool mis à réagir répond à la formule suivante :



dans laquelle R_5 représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, 5 linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

L'éther de l'alcool de type benzylique de formule (F1) et de l'alcool de formule (F2) obtenu peut être symbolisé par la formule (F3).



dans laquelle :

- A, n, R, R_1 , R_2 et R_5 ont la signification donnée précédemment.

Parmi les alcools répondant à la formule (F2), on met en œuvre des 15 alcools insaturés tels que des alcools alcyniques substitués, en particulier le 2-butyn-1-ol représenté par la formule $CH_3-C\equiv C-CH_2-OH$.

L'inconvénient de la mise en œuvre d'un tel alcool alcynique substitué réside dans son coût qui est très important par rapport à l'alcool propargylique de formule $H-C\equiv C-CH_2-OH$.

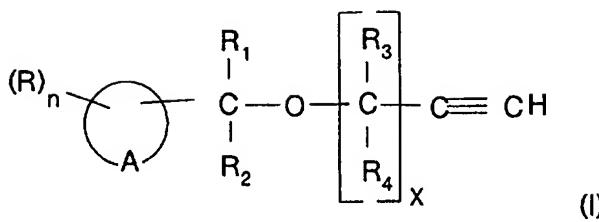
20 L'objet de la présente invention est de fournir un procédé peu onéreux pour préparer un éther dérivé d'un alcool de type benzylique et d'un alcool alcynique substitué c'est-à-dire que l'atome d'hydrogène de la fonction alcyne est substitué par un groupe hydrocarboné.

25 Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention un procédé de préparation d'un éther mixte alcynique substitué à partir d'un éther mixte alcynique présentant un atome d'hydrogène sur la triple liaison caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir ce dernier avec un agent d'alkylation, en présence d'un réactif d'anionisation.

Conformément au procédé de l'invention, on part d'un éther mixte 30 alcynique vrai c'est-à-dire la fonction alcyne porte un atome d'hydrogène.

Plus précisément, on part d'un éther dérivé d'un alcool de type benzylique et d'un alcool alcynique répondant à la formule générale (I) :

3



dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique, système comprenant au moins un groupe
- C - OH
- R représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe fonctionnel ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique,
- R₁ et R₂ peuvent former un cycle comprenant éventuellement un autre hétéroatome,
- R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
- n est un nombre inférieur ou égal à 5,
- x est un nombre allant de 1 à 5.

L'éther mixte alcynique qui intervient dans le procédé de l'invention répond à la formule (I) dans laquelle R₁ et R₂ représentent un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus préférentiellement, R₁ et R₂ représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone : la chaîne hydrocarbonée pouvant être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, l'oxygène), par un groupe fonctionnel (par exemple -CO-) et/ou porteuse d'un substituant (par exemple, un halogène).

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend de préférence, un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, de préférence cycloaliphatique ou aromatique notamment cycloaliphatique comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzénique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel et des exemples sont donnés ci-dessus.

Le cycle peut être éventuellement substitué et à titre d'exemples de substituants cycliques, on peut envisager, entre autres, les substituants tels que R dont la signification est précisée ci-après.

R₁ et R₂ peuvent représenter également un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par des substituants tels que R.

R₁ et R₂ peuvent représenter également un groupe carbocyclique aromatique, de préférence monocyclique ayant généralement au moins 4 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par des substituants tels que R.

15 L'un des groupes R₁ et R₂ peut représenter un groupe CF₃.

Dans la formule (I), les groupes R₁ et R₂, peuvent former entre eux, un cycle ayant de préférence, de 5 à 7 atomes, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement un autre hétéroatome, par exemple un atome d'oxygène.

20 L'invention s'applique notamment aux éthers mixtes alcyniques répondant à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S,

25 On précisera, sans pour autant limiter la portée de l'invention, que le reste A éventuellement substitué représente, le reste :

- d'un composé monocyclique, carbocyclique, aromatique, tel que par exemple, le benzène ou le toluène,

30 - d'un composé polycyclique, condensé, aromatique, tel que par exemple, le naphtalène,

- d'un composé monocyclique, hétérocyclique, aromatique, tel que par exemple, la pyridine, le furane, le thiophène.

35 Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un éther mixte alcynique de formule (I) dans laquelle A représente un noyau benzénique ou naphtalénique.

Le reste A de l'éther mixte alcynique de formule (I) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas avec le réactif d'anionisation.

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend de la
5 condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

10 Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 5 substituants sur un noyau aromatique.

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif. On peut citer notamment :

- les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone,
- 15 - les groupes alcényle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 2 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 2 à 4 atomes de carbone,
- les groupes halogénoalkyle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone,
- 20 - les groupes cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, de préférence, le groupe cyclohexyle,
- le groupe phényle,
- les groupes alkoxy R_5-O- ou thioéther R_5-S- dans lesquels R_5 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et encore
- 25 plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone ou le groupe phényle,
- les groupes $-N-(R_6)_2$ dans lesquels les groupes R_6 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle,
- 30 - le groupe CF_3 .

35 Lorsque n est supérieur ou égal à 2, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle aromatique peuvent être liés entre eux par un groupe alkylène, alcénylène ou alcénylidène ayant de 2 à 4 atomes de carbone pour former un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone. Un ou plusieurs atomes de carbone peuvent être remplacés par un autre hétéroatome, de préférence l'oxygène. Ainsi, les groupes R peuvent représenter un groupe méthylènedioxy ou éthylènedioxy.

Les substituants préférés sont choisis parmi les groupes électro-donneurs.

On entend par "groupe électro-donneur", un groupe tel que défini par H.C. BROWN dans l'ouvrage de Jerry MARCH - Advanced Organic Chemistry, chapitre 9, pages 243 et 244 (1985).

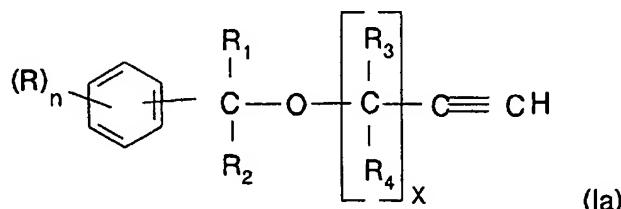
En ce qui concerne la signification de R_3 et R_4 dans la formule (I), ils 5 représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4.

Comme groupes préférés, on peut mentionner que R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

D'une manière préférée, R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène.

10 Dans la formule (I), x est un nombre égal à 1, 2 ou 3.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement aux éthers mixtes alcyniques de formule (Ia) :



15

dans laquelle :

- n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence égal à 1 ou 2,
- x est un nombre égal à 1, 2 ou 3,
- le groupe ou les groupes R sont un groupe électro-donneur, de préférence, un 20 groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 ou 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy ou éthylènedioxy,
- les groupes R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle,
 - . un groupe phényle,
 - . un groupe phénylalkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle,
 - . un groupe CF_3 ,

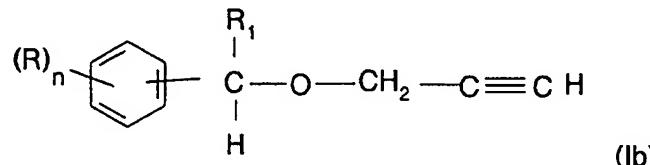
- les groupes R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les composés préférés répondent à la formule (Ia) dans laquelle :

- 5 - n est un nombre égal à 1 ou 2,
- x est un nombre égal à 1, 2 ou 3,
- les groupes R , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 ou 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy ou éthylène dioxy,
- 10 - les groupes R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle.
- 15 - les groupes R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les composés répondant à la formule (Ia), on met en oeuvre plus particulièrement les éthers mixtes alcyniques répondant à la formule (Ib) :

20

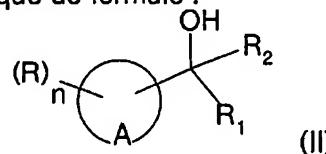


dans laquelle :

- n est un nombre égal à 1 ou 2,
- le groupe ou les groupes R représentent un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy,
- 25 - le groupe R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

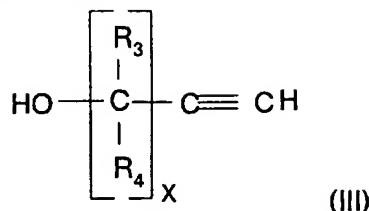
Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon l'enseignement de la demande PCT/FR/98/01472 selon un procédé qui consiste à faire réagir, 30 en présence d'une zéolithe :

- un alcool de type benzylique de formule :



dans ladite formule, R, R₁, R₂, A et n ont la signification donnée précédemment.

- et un alcool insaturé de formule :



5 dans ladite formule, R₃, R₄, et x ont la signification donnée précédemment.

Les composés (II) et (III) sont mis à réagir en présence d'une zéolithe.

On fait appel préférentiellement à une zéolithe telle que :

- la mordénite de rapport molaire Si/Al de 5 à 150, de préférence, de 10 à 100 et encore plus préférentiellement de 10 à 25,
- 10 - les zéolithes β de rapport molaire Si/Al supérieur à 8, de préférence entre 10 à 100, et encore plus préférentiellement de 12 à 50,
- les zéolithes Y de rapport molaire Si/Al compris entre 2 et 50, de préférence compris entre 2 et 15.

La réaction de l'alcool de type benzylique de formule (II) avec l'alcool insaturé de formule (III) peut être conduite en présence ou en l'absence d'un solvant organique, l'un des réactifs pouvant être utilisé comme solvant réactionnel.

Comme exemples de solvants convenant à la présente invention, on peut citer, sans caractère limitatif, les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, l'oxyde de diéthyle, l'oxyde de dipropyle, l'oxyde de diisopropyle, l'oxyde de dibutyle, le méthyltertiobutyléther, l'oxyde de dipentyle, l'oxyde de diisopentyle, l'oxyde de phényle, l'oxyde de benzyle ; le dioxane, le tétrahydrofurane (THF).

Lorsque l'on réalise le procédé en discontinu, le catalyseur peut 25 représenter en poids par rapport au réactif en défaut, de 2 à 50 %, de préférence, de 5 à 20 %. Cependant si l'on réalise le procédé en continu, par exemple en faisant réagir un mélange de l'alcool de type benzylique et d'alcool insaturé sur un lit fixe de catalyseur, ces rapports catalyseur/alcool benzylique n'ont pas de sens et à un instant donné, on peut avoir un excès pondéral de 30 catalyseur par rapport à l'alcool benzylique de départ.

La quantité d'alcool insaturé de formule (III) exprimée en moles d'alcool insaturé par mole d'alcool de type benzylique de formule (II) peut, elle aussi, varier dans de larges limites. Le rapport molaire alcool insaturé de formule (III)/alcool benzylique de formule (II) peut varier entre 1 et 30. La borne

supérieure ne présente aucun caractère critique mais toutefois pour des raisons économiques, il n'y a aucun intérêt à la dépasser.

La température de la réaction d'éthérification peut varier largement. Elle est choisie, avantageusement entre 50°C et 200°C et encore plus préférentiellement entre 50°C et 100°C.

Généralement, la réaction est conduite à pression atmosphérique mais des pressions plus élevées peuvent également convenir allant de 1 à 50 bar, de préférence, de 1 à 25 bar. On travaille sous pression autogène lorsque la température de réaction est supérieure à la température d'ébullition des réactifs et/ou des produits.

On préfère conduire la réaction sous atmosphère contrôlée de gaz inertes tels que l'azote ou les gaz rares, par exemple l'argon.

La durée de la réaction peut être très variable. Elle se situe, le plus souvent, entre 15 minutes et 10 heures, de préférence entre 30 minutes et 5 heures.

D'un point de vue pratique, le procédé peut être mis en oeuvre en discontinu ou en continu.

Selon la première variante, on peut charger le catalyseur, l'alcool insaturé de formule (III), éventuellement un solvant organique puis l'on introduit l'alcool de type benzylique. Un mode préféré de l'invention, consiste à introduire progressivement l'alcool de type benzylique, en continu ou par fractions puis l'on porte le mélange réactionnel à la température souhaitée.

L'autre variante de l'invention consiste à conduire la réaction en continu, dans un réacteur tubulaire comportant le catalyseur solide disposé en lit fixe.

L'alcool de type benzylique et l'alcool insaturé sont introduits de préférence, séparément.

Ils peuvent également être introduits dans un solvant tel que mentionné précédemment.

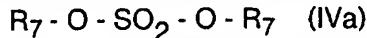
Le temps de séjour du flux de matière sur le lit catalytique varie, par exemple, entre 15 min et 10 heures, et de préférence, entre 30 min et 5 heures.

En fin de réaction, on récupère une phase liquide comprenant l'alcool de type benzylique éthérifié répondant à la formule (I) qui peut être récupéré de manière classique.

Selon le procédé de l'invention, on conduit la réaction de C-alkylation du composé de formule (I), précédemment obtenu, à l'aide d'un agent d'alkylation.

Une première classe d'agents d'alkylation susceptibles d'être utilisés dans le procédé de l'invention sont les dialkylsulfates.

A cet effet, on peut faire appel aux dialkylsulfates de formule :



dans laquelle R_7 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

5 Parmi les agents d'alkylation précités, le diméthylsulfate est préféré.

Une autre classe convenant à l'invention sont les composés de type halogénures en particulier ceux représentés par la formule suivante :



dans laquelle :

10 - R_8 représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié porteur d'un substituant cyclique ;

15 - X représente un atome de brome, de chlore ou d'iode.

Par cycle, on entend de préférence, un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, de préférence cycloaliphatique ou aromatique notamment cycloaliphatique comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzénique.

20 Conviennent tout particulièrement à l'invention les composés de formule (II) dans laquelle R représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_{10} , cycloalkyle en C_3 à C_{10} , aryle en C_6 à C_{12} ou arylalkyle en C_7 à C_{15} comme par exemple un groupe benzyle.

25 Plus préférentiellement, il s'agit d'un groupe alkyle en C_1 à C_{10} ; la chaîne alkyle pouvant le cas échéant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène.

Parmi les halogénures de formule (IVb), on préfère mettre en œuvre ceux répondant à la formule (IVb) dans laquelle X est un atome de chlore ou d'iode et R un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 On met en œuvre plus particulièrement, l'iodure de méthyle, le chlorure de méthyle, le chloroéthane, le bromure de méthyle et le bromoéthane.

La quantité d'agent d'alkylation utilisée est égale ou supérieure à la quantité stoechiométrique nécessaire pour alkyler l'atome d'hydrogène de la fonction alcyne

35 Généralement, l'agent d'alkylation est mis en œuvre en une quantité telle que le rapport entre le nombre de moles de l'agent d'alkylation et le nombre d'atomes d'hydrogène remplacés par un groupe alkyle \mathcal{R} (\mathcal{R} représentant R_7 ou R_8), varie entre 1 et 2, de préférence, entre 1,1 et 1,3.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir l'éther mixte alcynique de formule (I) et l'agent d'alkylation, en présence d'un réactif d'anionisation de la fonction alcyne permettant ainsi de la transformer en fonction $C\equiv C^-$.

5 Comme exemples de réactifs susceptibles d'être utilisés, on peut citer en particulier des bases de type amidure, les alcoolates métalliques et les métaux alcalins.

10 On peut faire appel à une base organique de type amidure, par exemple le diisopropylamidure de lithium, l'hexaméthylsilazane de lithium préparé ou utilisé *in situ* par action d'une base forte lithiée sur l'amine correspondante mais l'on préfère mettre en oeuvre un sel minéral, de préférence, un amidure de métal alcalin et plus particulièrement l'amidure de sodium ou de potassium.

15 Pour des considérations économiques, on fait appel à l'amidure de sodium.

20 On peut aussi utiliser un alcoolate de métal alcalin, de préférence, un alcoolate de sodium ou potassium, de préférence, le méthylate, l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium.

On peut également mettre en oeuvre un métal alcalin, de préférence, le sodium ou le potassium.

25 La quantité de réactif d'anionisation est au moins égale à la quantité stoechiométrique requise mais il est généralement mis en oeuvre en un excès pouvant atteindre 20 %.

La réaction est conduite dans un solvant organique inerte vis-à-vis du réactif d'anionisation. On peut citer notamment les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques.

30 25 A titre d'exemples d'hydrocarbures aliphatiques, on peut citer plus particulièrement les paraffines tels que notamment, l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le undécane, le dodécane, le tétradécane ou le cyclohexane, et les hydrocarbures aromatiques et plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso®.

35 Parmi lesdits solvants, on met en oeuvre préférentiellement le toluène.

La quantité de solvant organique utilisée peut varier très largement. Ainsi, elle est telle que la concentration pondérale du composé de formule se trouve avantageusement entre 5 et 50 %, de préférence, entre 20 et 30 %.

La température à laquelle est conduit le procédé de l'invention est choisie généralement entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence, entre 50 et 80°C.

La pression réactionnelle est choisie par l'Homme du métier en fonction de la nature de l'agent d'alkylation. Elle peut être comprise entre 10^{-2} et 50 bars, de préférence la pression atmosphérique.

Il est préférable de conduire le procédé de l'invention sous une atmosphère de gaz inerte. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote.

D'un point de vue pratique, le procédé de l'invention est facile à mettre en œuvre car il ne nécessite pas d'avoir recours à un appareillage spécifique.

Pratiquement, le procédé de l'invention peut être mis en œuvre de la manière décrite ci-après.

On charge les différents constituants du mélange réactionnel dans l'appareillage choisi. Il n'y a pas d'ordre d'introduction critique. D'une manière préférée, on met en contact le composé de formule (I) et le réactif d'anionisation. On porte le milieu réactionnel à la température souhaitée puis l'on ajoute l'agent d'alkylation.

On récupère ensuite le produit souhaité d'une manière classique.

On peut par exemple, ajouter de l'eau afin de dissoudre les sels en phase aqueuse et ajouter un solvant d'extraction tel que par exemple le toluène.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention donnés à titre illustratif et sans caractère limitatif.

Par TT et RR, on entend :

25 Taux de conversion (TT) =
$$\frac{\text{nombre de moles de réactif transformées}}{\text{nombre de moles de réactif introduites}} \times 100 \text{ (%)}$$

30 Rendement (RR) =
$$\frac{\text{nombre de moles d'éther alcynique formées}}{\text{nombre de moles d'alcool benzylique introduites}} \times 100 \text{ (%)}$$

Exemple

Préparation de [1-(prop-1-ynyloxy)éthyl]-3,4 diméthoxybenzène

Dans un réacteur tricol de 1000 ml, on introduit 260 g de 1-[3,4-diméthoxyphényl]-éthan-1-ol et 400 g d'alcool propargylique.

On agite et on ajoute 40 g de zéolithe HY de ratio Si/Al = 2,7.

On chauffe lentement à 85°C.

On maintient 2 heures dans ces conditions.

On refroidit à 50°C et on filtre le catalyseur.

On distille l'alcool propargylique en excès, qui est recyclé, sous pression réduite.

Par dosage chromatographique en phase gaz, on obtient les résultats suivants :

5 TT : 100 %
RR : 98 %

Préparation de [1-(but-2-ynyloxy)éthyl]-3,4 diméthoxybenzène

Dans un réacteur de 1000 ml, on introduit 100 ml de toluène. On agite et 10 on place le réacteur sous courant d'azote.

On introduit l'amidure de sodium 47 g.

Toujours sous agitation, on ajoute en 10 mn, une solution composée de 100 ml de toluène et 220 g de 1-[1-prop-1-ynyloxy]éthyl]-3,4 diméthoxybenzène.

On chauffe à 80°C et on maintient 2 heures dans ces conditions.

15 On ramène le milieu réactionnel à 20°C et on coule en 15 mn, 126 g de sulfate de méthyle.

On laisse agiter 1 heure à température ambiante.

On ajoute à température ambiante 100 ml d'eau.

On décante, on lave la couche organique avec 100 ml d'eau.

20 On concentre et on obtient par dosage chromatographique :

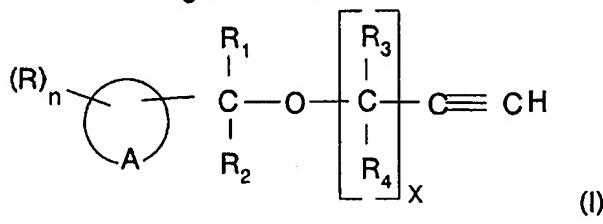
TT : 100 %

RR : 98 %

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un éther mixte alcynique substitué à partir d'un éther mixte alcynique présentant un atome d'hydrogène sur la triple liaison 5 caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir ce dernier avec un agent d'alkylation, en présence d'un réactif d'anionisation.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule générale (I) :



10

dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique, système comprenant au moins un groupe 15

$$\begin{array}{c} | \\ \text{C} - \text{OH} \\ | \end{array}$$

- R représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe fonctionnel ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique,
 - R₁ et R₂ peuvent former un cycle comprenant éventuellement un autre hétéroatome,
 - R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - n est un nombre inférieur ou égal à 5,
 - x est un nombre allant de 1 à 5.

30

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule générale (I) dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents représentent :

- un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, de préférence un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de

carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone : la chaîne hydrocarbonée pouvant être éventuellement interrompue par un hétéroatome, un groupe fonctionnel et/ou porteuse de substituants,

- un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié porteur 5 d'un substituant cyclique éventuellement substitué : ledit groupe acyclique pouvant être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel,
- un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le 10 cycle, ayant généralement de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué,
- un groupe carbocyclique aromatique, de préférence monocyclique ayant généralement au moins 4 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué.

et l'un des groupes R_1 ou R_2 peut représenter un groupe CF_3 .

15

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule générale (I) dans laquelle le reste A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant 20 au moins l'un des cycles suivants :

- un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique, de préférence, un cycle benzénique ou naphtalénique,
- un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S,

25

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule générale (I) dans laquelle le reste A peut être porteur d'un ou plusieurs groupes électro-donneurs tels que :

- les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 1 à 6 atomes 30 de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone,
- les groupes alcényle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 2 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 2 à 4 atomes de carbone,
- les groupes halogénoalkyle linéaires ou ramifiés ayant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone,
- les groupes cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, de préférence, le 35 groupe cyclohexyle,
- le groupe phényle,

- les groupes alkoxy R_5-O- ou thioéther R_5-S- dans lesquels R_5 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone ou le groupe phényle,
- les groupes $-N-(R_6)_2$ dans lesquels les groupes R_6 identiques ou différents

5 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle,

- le groupe CF_3 .

10 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule générale (I) dans laquelle lorsque n est supérieur ou égal à 2, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle aromatique peuvent être liés entre eux par un groupe alkylène, alcénylène ou alcénylidène ayant de 2 à 4 atomes de carbone pour former un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone : un ou plusieurs atomes de carbone pouvant être remplacés par un autre hétéroatome, de préférence l'oxygène.

15 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule (I) dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4.

20 8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule (Ia) :

25

(Ia)

dans laquelle :

- n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence égal à 1 ou 2,
- 30 - x est un nombre égal à 1, 2 ou 3,
- le groupe ou les groupes R sont un groupe électro-donneur, de préférence, un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 ou 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy ou éthylènedioxy,
- les groupes R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,

5 . un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle,

- . un groupe phényle,
- . un groupe phénylalkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle,

10 . un groupe CF_3 ,

- les groupes R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

15 9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule (la) dans laquelle :

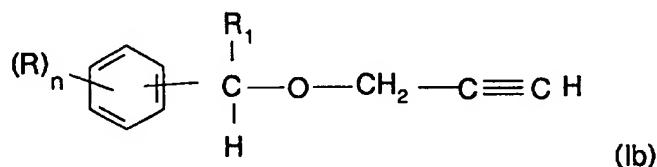
- n est un nombre égal à 1 ou 2,
- x est un nombre égal à 1, 2 ou 3,
- les groupes R , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 ou 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy ou éthylène dioxy,

20 20 - les groupes R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle.

25 - les groupes R_3 et R_4 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique répond à la formule (lb) dans laquelle :



35 dans laquelle :

- n est un nombre égal à 1 ou 2,
- le groupe ou les groupes R représentent un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou méthylènedioxy,
- le groupe R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

5

11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'éther mixte alcynique est le [1-(prop-1-nyloxy)éthyl]-3,4 diméthoxybenzène.

10 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que l'agent d'alkylation est un dialkylsulfate ou un composé de type halogénure.

13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que l'agent d'alkylation est un dialkylsulfate répondant à la formule :

15 $R_7 - O - SO_2 - O - R_7$ (IVa)

dans laquelle R₇ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

14 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que l'agent d'alkylation est un composé de type halogénure répondant à la formule :

20 $R_8 - X$ (IVb)

dans laquelle :

- R₈ représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou 25 ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié porteur d'un substituant cyclique ;
- X représente un atome de brome, de chlore ou d'iode.

30 15 - Procédé selon la revendication 14 caractérisé par le fait que l'agent d'alkylation répond à la formule (IVb) dans laquelle X est un atome de chlore ou d'iode et R un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

35 16 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que l'agent d'alkylation est le diméthylsulfate, l'iodure de méthyle, le chlorure de méthyle, le chloroéthane, le bromure de méthyle et le bromoéthane.

17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que le réactif d'anionisation est une base de type amidure, un alcoolate métallique ou un métal alcalin.

5 18 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le réactif d'anionisation est choisi parmi : le diisopropylamidure de lithium, l'hexaméthylsilazane de lithium préparé ou utilisé *in situ* par action d'une base forte lithiée sur l'amine correspondante ; un alcoolate de métal alcalin, de préférence, un alcoolate de sodium ou potassium, de préférence, le méthylate, 10 l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium ; le sodium ou le potassium.

19 - Procédé selon l'une des revendications 17 et 18 caractérisé par le fait que le réactif d'anionisation est l'amidure de sodium ou de potassium.

15 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un solvant organique inerte vis-à-vis du réactif d'anionisation, de préférence, un hydrocarbure aliphatique ou aromatique.

20 21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait que la température de la réaction de C-alkylation est choisie généralement entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence, entre 50 et 80°C.

25 22 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 21 caractérisé par le fait que l'on met en contact le composé de formule (I) et le réactif d'anionisation ; on porte le milieu réactionnel à la température souhaitée ; on ajoute l'agent d'alkylation et l'on récupère l'éther mixte alcynique substitué.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 578585
FR 9912146

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	J. M. CHONG: "Alkylation of stabilized acetylides in DMSO. Preparation of alpha,beta-acetylenic alcohols and acetals" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 27, no. 45, 1986, pages 5445-5448, XP002138832 OXFORD GB * page 5445 - page 5446 *	1, 3, 4, 7, 12, 14, 20-22
X	FR 2 522 648 A (MONTEDISON) 9 septembre 1983 (1983-09-09) * exemple 1 *	1, 12, 17-20, 22
D, A	WO 99 02475 A (RHODIA CHIMIE) 21 janvier 1999 (1999-01-21) * exemple 15 *	1
A	WO 97 19040 A (CHINOIN) 29 mai 1997 (1997-05-29) * page 21 *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
		C07C
1	Date d'achèvement de la recherche 26 mai 2000	Examinateur Wright, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		